

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



24 SEP 2004



(43) 国際公開日  
2003 年 10 月 2 日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/080077 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P 35/00, 43/00

[JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10186

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 30 日 (30.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-84677 2002 年 3 月 26 日 (26.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

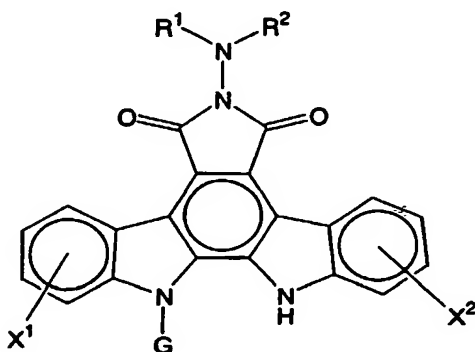
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 荒川 浩太郎 (ARAKAWA, Hiroharu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 門田 芳明 (MONDEN, Yukihiro) [JP/JP]; 〒103-0026 東京都 中央区 日本橋兜町 5 番 1 号 萬有製薬株式会社 ライセンス室 Tokyo (JP). 中鶴 陽子 (NAKATSURU, Yoko) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 小寺 努 (KODERA, Tsutomu)

公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: USE OF ANTITUMOR INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVE AND OTHER ANTICANCER AGENT IN COMBINATION

(54) 発明の名称: 抗腫瘍性インドロピロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用



(I)

(57) Abstract: A combination of pharmaceutical preparations which are simultaneously, separately, or successively administered in treatments for cancers. It comprises the following two separate preparations: \* a pharmaceutical preparation comprising a pharmaceutically acceptable support or diluent and either at least one compound represented by the general formula [I]: [I] (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represents hydrogen, lower alkyl, etc.; G represents a pentose group, etc.; and X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> each independently represents hydrogen, halogeno, etc.) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and \* a pharmaceutical preparation comprising a pharmaceutically acceptable support or diluent and any of an anticancer alkylating agent, anticancer antimetabolite, anticancer antibiotic, plant-derived anticancer agent, and the

like (the pharmaceutical preparation containing at least one compound represented by the above formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be used in combination with two or more other anticancer agents). Also provided is a method of treatments for cancers, characterized by administering these pharmaceutical preparations in combination.

[続葉有]

Best Available Copy

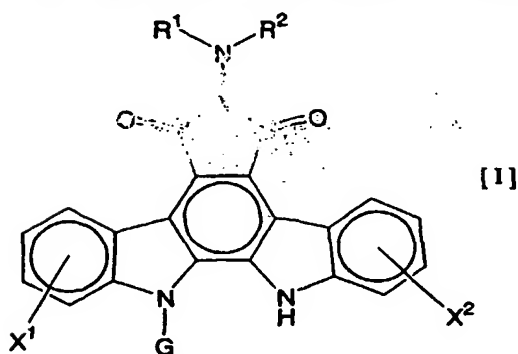
WO 03/080077 A1



(57) 要約:

本発明は、がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤:

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I :



[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基などを示し、 $G$  は、五炭糖基などを示し；  $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子などを示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤などの製剤、からなる組み合わせ製剤（なお、上記式 I で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤と、2個以上の他の抗がん剤が組み合わせられてもよい。）、及びこれらの製剤を組み合わせ投与することを特徴とするがん治療方法などに関する。

## 明 細 書

抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用

### 5 技 術 分 野

本発明は、がん細胞の増殖阻害に関し優れた効果、特に、相乗効果を示す、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤との併用に関する。特に、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤との組み合わせ製剤、インドロピロロカルバゾール誘導体及びその他抗がん剤を投与することを特徴とする治療方法、並びにがん治療用製剤を調製するためのインドロピロロカルバゾール誘導体及びその他抗がん剤の使用等に関する。

### 背 景 技 術

種々の医薬品、特に感染症治療薬・高血圧治療薬・高脂血症治療薬等の開発により、人間の寿命が延びてきた。しかし、寿命が延びたことにより加齢に関連性が高いと考えられる疾病による死亡率が上昇し、先進国のみならず発展途上国においても問題になっている。とりわけ、悪性新生物いわゆるがんによる死亡率が日本および欧米で飛躍的に上昇している。がんの治療法としては、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法と種々有り、複数の治療法の組み合わせにより延命率も向上している。しかし、がんにおける問題点の一つである他組織への転移の治療においては、手術あるいは放射線療法では限界があり、化学療法つまり薬物による治療が主に試みられている。

化学療法に用いられる薬剤は、数多く報告されている。これらの抗がん剤は、大きくシクロホスファミドに代表される抗がん性アルキル化剤； 5-フルオロウラシルに代表される抗がん性代謝拮抗物質； 塩酸ドキソルピシンに代表される抗がん性抗生物質； ビンクリスチン、パクリタキセルに代表される植物由来抗がん剤； シスプラチンに代表される抗がん性白金配位化合物等に分類されている。ここで、我々は、強い抗がん活性を有する新規インドロピロロカルバゾール誘導体を見出し、かかる一連の化合物について特許出願をしてきた（米国特許

第5591842号明細書、米国特許第5668271号明細書、米国特許第5804564号明細書、米国特許第5922860号明細書、国際公開第95/30682号パンフレット、国際公開第96/04293号パンフレット、国際公開第98/0743号パンフレット、欧州特許出願公開公報第0528030号明細書、特開平10-245390号公報など）。

今までにインドロカルバゾール誘導体であるスタウロスポリン又はその誘導体と、他の抗がん剤との組み合わせ使用については、文献に記載されている（特開平02-108636号公報、国際公開第94/20106号パンフレット、国際公開第2001/04125号パンフレット、特表平08-50012号公報、  
10 特表平10-500394号公報など）。しかしながら、スタウロスポリン及びその誘導体は、本願発明に係る式Iで示される化合物と構造的に大きく相違する。また、スタウロスポリン及びその誘導体はプロテインキナーゼC阻害作用を示す一方、本発明に係る式Iで示される化合物はトポイソメラーゼI阻害作用を示す（T. Yoshinari et al., Cancer Research,  
15 55, 1310-1315 (1995)）。さらに、先行技術文献に本発明に係る式Iで示される化合物と他の抗がん剤の併用に関しては、その開示はされておらず、また、そのような示唆もされていない。

## 発 明 の 開 示

20 本発明は、抗がん性インドロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤を組み合わせることによって化学療法剤の使用幅の拡大を目指し、単剤よりも優れた抗がん作用、特に相乗効果を目指すものである。

即ち、本発明は、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤とを組み合わせさせた、抗がん作用を相乗的に増加させる組み合わせ製剤又は合剤を提供する  
25 ことを目的とする。また、本発明は、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤との組み合わせ投与することにより、がん患者を治療することを目的とする。さらに、本発明は、がん治療用製剤を調製するために、インドロピロロカルバゾール誘導体及びその他抗がん剤を使用することを目的とする。

本発明者らは、先に開示したインドロピロロカルバゾール系の抗がん性化合物

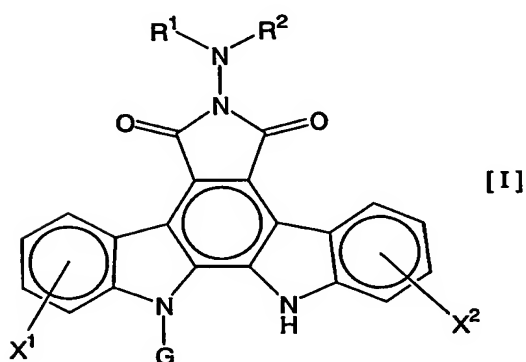
と他の抗がん剤との組み合わせについて検討した結果、抗がん作用に関し優れた効果、特に相乗効果を示す組み合わせを見いだした。

即ち、本発明は、

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤

5 であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I：



[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、若しくは複素環基(ここで、  
 10 該低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、該アリール基、該アラルキル基、及び該複素環基は、カルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし5個有していてもよい)、

又は、式:  $-Y-R^3$  の基 {ここで、Yは、カルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、そして、 $R^3$  は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基、又は複素環基 (ここで、該低級アルキル基、該シクロアルキル基、該シクロアルキル低級アルキル基、該アリール基、該アラルキル基及び該複素環基は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される

同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよく、そして、該アミノ基及び該カルバモイル基は、さらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基でモノー又はジー置換

5 されていてもよい) }、

又は、式： $-(CH_2)_m-R^4$ の基 {ここで、 $R^4$ は、ピリジル基、フリル基又はチエニル基 (ここで、該ピリジル基、該フリル基、及び該チエニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選択される置換基を1個若しくは2個有していても

10 よい) であり、 $m$ は1～3の整数を表す} であるか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、一緒になって、低級アルキリデン基(ここで、該低級アルキリデン基は、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基及びスルホ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよい)を示すか、

15 或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環基(ここで、該複素環基は、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基及びスルホ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基を、その環上に有していてもよい)を形成し；

$G$ は、五炭糖基又は六炭糖基を示し；そして、

20  $X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルキル基を示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

25 \* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し

得る塩を含む製剤（ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、又はテモゾロミドであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、又はフルダラビンであり、

10 抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキソルピシン、ダウノルピシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリルピシン、ピラルピシン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、又はイダルピシンであり、

15 植物由来抗がん剤は、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルビンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はオキザリプラチンであり、

20 抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、イレッサ又はSU5416であり、

モノクローナル抗体は、IMC-C225、RhuMabVEGF、又はRituximabであり、

25 インターフェロンは、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma-1a$ 、又はインターフェロン $\gamma-n1$ であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシパニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバ

ジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、又はトレチノインである。) :

からなる組み合わせ製剤に関する。以下、ドキソルビシンは、アドリアマイシンということがある。

5 特に、本発明は、

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤 :

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、上記の一般式 I で表される化合物 (ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$  は、請求項 1  
10 と同義である。) 少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

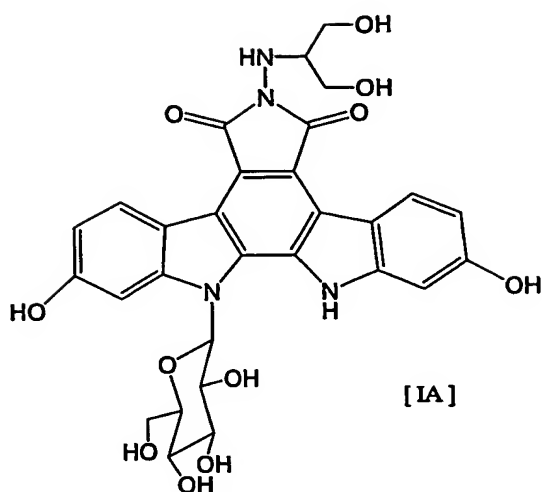
5-フルオロウラシル; S-1; ゲムシタピン; ドキソルビシン、エトポシド; ドセタキセル、パクリタキセル; シスプラチン、カルボプラチン、オ  
15 キザリプラチン; イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、  
SU5416; IMC-C225、及び Rhuma b VEGF からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤 (ここで、当該製剤が、5-フルオロウラシルを含むときは、さらにロイコボリンを含んでもよく、又は、別個のロイコボリン製剤と組み合わせられてもよい。):  
20 からなる組み合わせ製剤に関する。

特に好ましくは、本発明は、

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤 :

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、式 I A :





で表される化合物（以下、この化合物を「化合物A」という。）又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

5       \*   薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

5-フルオロウラシル、ドキソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、イリノテカン、トポテカン、及びカンブトシチンからなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤（ここで、当該製剤が、5-フルオロウラシルを含むときは、別個のロイコボリン製剤と組み合わせられてもよい。）：

10   からなる組み合わせ製剤に関する。ここで、「化合物A」は、6-N-（1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ）エチルアミノ-12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシー-12-（β-D-グルコピラノシル）-5H-インドロ[2, 3-a]-ピロロ[3, 4-c]-カルバゾール-5, 7（6H）-ジオンである。

15   また、本発明は、治療上有効量の上記の式Iで示される化合物（ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、Y、G、X<sup>1</sup>、及びX<sup>2</sup>は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンブトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（こ  
20   ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同じである。）からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み

合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法に関する。

- 特に、本発明は、治療上有効量の上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、5-フルオロウラシル； S-1；
- 5 ゲムシタビン；ドキシソルピシン、エトポシド；ドセタキセル、パクリタキセル；シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン；イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン；イレッサ、SU5416；IMC-C225、及びRhuma b VEGF からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とする
- 10 がん治療方法（ここで、上記の式 I で示される化合物に、5-フルオロウラシルが組み合わされるときは、ロイコボリンがさらに組み合わされて使用されてもよい。）に関する。

- 特に好ましくは、本発明は、治療上有効量の化合物 A 又はその薬学的に許容し得る塩を、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、イリノテカン、トポテカン、及びカンプトテシンからなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与
- 15 することを特徴とするがん治療方法（ここで、化合物 A に、5-フルオロウラシルが組み合わされるときは、ロイコボリンがさらに組み合わされて使用されてもよい。）に関する。

- 20 さらに、本発明は、がん治療用製剤を調製するための、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキ
- 25 ナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

特に、本発明は、がん治療用製剤を調製するための、上記の式 I で示される化

合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに5-フルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルピシン、エトポシド；

ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザリ  
5 プラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRhuMa bVEGFからなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用（ここで、上記の式Iで示される化合物とともに、5-フルオロウラシルが使用されるときは、ロイコボリンがさらに使用されてもよい。）に関する。

10 特に好ましくは、本発明は、がん治療用製剤を調製するための、化合物A又はその薬学的に許容し得る塩、並びに5-フルオロウラシル、ドキソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、イリノテカン、トポテカン、及びカンプトテシンからなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩の使用（ここで、上記の式Iで示される化合物とともに、5-フルオロウラシルが使用されるときは、ロイコボリンがさらに使用されてもよい。）に関する。

また、本発明は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同じである。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗  
20 がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含むことを特徴とする医薬組成物に関する。

25 特に、本発明は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同じである。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに5-フルオロウラシル； S-1； 塩酸ゲムシタピン； 塩酸ドキソルピシン、エトポシド； ドセタキセル水和物、パクリタキセル； シスプラチン、カルボ

プラチン、オキザロプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イ  
レッサ、SU5416； IMC-C225、及びRhMa b VEGFからな  
る群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩  
を含むことを特徴とする医薬組成物（ここで、当該組成物に上記の式Iで示され  
5 る化合物及び5-フルオロウラシルが含まれるときは、ロイコボリンがさらに含  
まれてもよい。）に関する。

特に好ましくは、本発明は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、化  
合物A又はその薬学的に許容し得る塩、並びに5-フルオロウラシル、ドキソル  
ピシン、シスプラチン、カルボプラチン、イリノテカン、トポテカン、及びカン  
10 プトテシンからなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩を  
含むことを特徴とする医薬組成物（ここで、上記の式Iで示される化合物及び5  
-フルオロウラシルが含まれるときは、ロイコボリンがさらに含まれてもよい。）  
に関する。

15 本明細書において用いる「低級」なる語は、この語が付された基又は炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

「低級アルキル基」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であ  
り、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソ  
ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル  
20 基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」は、炭素数3～6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基  
であり、例えばプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニ  
ル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」は、炭素数3～6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基  
25 であり、例えばプロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニ  
ル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」は、炭素数3～6個のシクロアルキル基であり、例えば  
シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等  
が挙げられる。

「シクロアルキル低級アルキル基」は、シクロアルキル及び低級アルキル部分が、それぞれ上記の意味を有する「シクロアルキル」で置換された「低級アルキル基」を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロペンチルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、4-シクロペンチルブチル基等が挙げられ、該シクロアルキル低級アルキル基は合計で炭素数4～10個をもつことが好ましい。

「アリール基」は、単環式又は多環式であってもよく、例えばフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基等の炭素数6～12個のアリール基を挙げることができる。

「アラルキル基」は、アリール基及び低級アルキル部分がそれぞれ上記の意味を有する「アリール基」で置換された「低級アルキル基」を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等の炭素数7～15個のアラルキル基を挙げることができる。

「複素環基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子よりなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員の複素環基を包含し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、インチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基等の芳香族複素環基;例えばジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、1,2-ジチオラニル基、1,3-ジチオラニル基、

1,2-ジチオリル基、1,3-ジチオリル基、ジヒドロチオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1,4-ジチアニル基、1,4-ジチイニル基、1,4-オキサチイニル基、チオモルホリニル基等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

「モノ-低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等を例示することができ、そして、「ジ-低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ジブチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、ヘキシルメチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基等を例示することができる。

「アリールアミノ基」は、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の、上記の意味を有するアリール基で置換されたアミノ基を意味する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキリデン基」としては、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、イソブチリデン基、sec-ブチリデン基、ペンチリデン基、イソペンチリデン基、ネオペンチリデン基、ヘキシリデン基等の炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基が挙げられる。

「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する「低級アルキル」-O-基であり、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1~6個、好ましくは1~4個、さらに好ましくは1若しくは2個、最も好ましくは1個のアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキソキシ基等が挙げられる。

「低級アルコシカルボニル基」は、低級アルコキシ部分が上記の意味を有する「低級アルコキシ」-CO-基を意味し、例えば、メトシカルボニル基、エ

トキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示することができる。

「アラルコキシ基」は、アリール及び低級アルコキシ部分がそれぞれ前記の意味を有する「アリール」で置換された「低級アルコキシ基」を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、 $\alpha$ -ナフチルメトキシ基、 $\beta$ -ナフチルメトキシ基、ナフチルエトキシ基、テトラヒドロナフチルメトキシ基等が挙げられる。

「保護されていてもよいヒドロキシ基」における保護基の例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の炭素数2～6個のアルカノイル基;ベンゾイル基の如きアロイル基;ベンジル基、4-メトキシベンジル基等の置換もしくは未置換のアラルキル基;アセトニドのようなアセタールを形成する基等が挙げられる。

「ヒドロキシ低級アルキル基」は、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1～6個、若しくは1～4個、さらに好ましくは2～3個のヒドロキシアルキル基を表し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

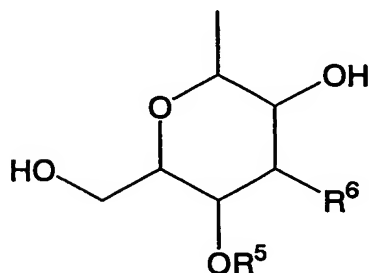
「ヒドロキシ低級アルケニル基」は、直鎖状若しくは分岐状の炭素数2～6個、好ましくは3～4個、さらに好ましくは3個のヒドロキシアルケニル基を表し、例えば、3-ヒドロキシ-1-プロペニル基等が挙げられる。

mは、1～3の整数を表すが、好ましくは1である。

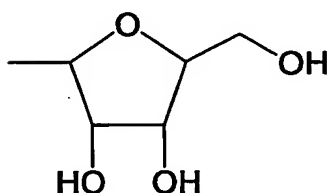
「5炭糖基」及び「6炭糖基」は、この炭糖基の水酸基が、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基及びアミノ基からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよく、また酸化されていてもよい5炭糖基及び6炭糖基を意味し、例えばリボース、アラビノース、キシロース及び2-デオキシリボース等の5炭糖から誘導される基;例えばアロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、ガラクトサミン、2-デオキシグルコース、4-O-メチルグルコース、ラムノース、グルクロン酸等の6炭糖から誘導される基が挙げられる。好ましくは、 $\beta$ -D-

グルコピラノシル基などが挙げられる。

ここで、上記式 I で示される化合物において、G は、好ましくは、式:



又は



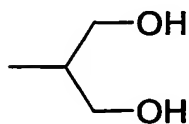
5

の基（ここで、 $R^5$  は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$  はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である。

また、上記式 I で示される化合物において、 $X^1$  及び  $X^2$  が、それぞれ  
ピロロカルバゾール環の 1 位又は 2 位及び 10 位又は 11 位に結合しており、かつ、  
10 かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラ  
ルコキシ基であることが好ましい。

さらに、上記式 I で示される化合物において、G が、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$  及び  $X^2$  が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の 2 位及び 10 位に結合したヒドロキシ基であることが好ましい。

15 また、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、次式：



の基であることが好ましい。

また、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$  が、水素原子であり、かつ、  
20  $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$  は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-



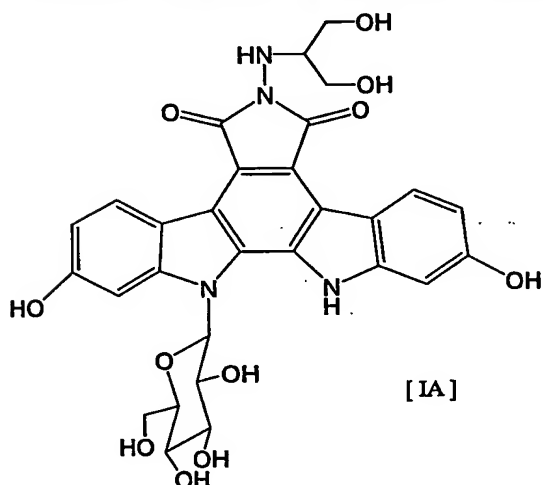
イル基を示す)であることが好ましい。

さらに、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す)であることが好ましい。

- 5     また、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す)であることが好ましい。

ここで、上記 G、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$ 、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  のそれぞれの好ましい態様を任意に組み合わせた場合もまた好ましい。

- 10     さらに、請求項 1 記載の式 I で示される化合物が、式 I A:



で示される化合物 (即ち、「化合物 A」) であることはさらに好ましい。

- 本発明の式 I で示される化合物は、薬学的に許容し得る塩の形で存在することができる。そのような塩としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸又は酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸などの有機酸との付加塩が挙げられる。また、本発明の化合物が酸性の基を含む場合には、該酸性基は、例えばカリウム塩、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩;マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩;エチルアミン塩、アルギニン塩などの有機塩基との塩の形態で存在することもできる。

- 20     式 I で示される化合物は、公知文献 (米国特許第 5 5 9 1 8 4 2 号明細書、米国特許第 5 6 6 8 2 7 1 号明細書、米国特許第 5 8 0 4 5 6 4 号明細書、米国特許第 5 9 2 2 8 6 0 号明細書など) に記載の方法又はそれに準じた方法に従って

当業者が容易に製造することができる。

本明細書で用いる「薬学的に許容される担体若しくは希釈剤」という用語は、溶剤〔例えば、水、生理食塩液、アルコール（例えば、エタノール）、グリセリン、植物オイルなど〕；添加剤〔例えば、賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、5 湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、芳香剤、緩衝剤、さらに可溶化剤、又は防腐剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、あるいは抗酸化剤〕などを含む。

本明細書で用いる「がん治療」という用語は、がん患者に対して、抗がん剤を投与することにより、がん細胞の増殖を阻害することを意味する。好ましくは、10 かかる治療は、がん増殖を後退、即ち、測定可能ながんの大きさを減縮させることができる。さらに好ましくは、かかる治療は、がんを完全に消失させる。

本明細書で用いる「がん」は、固形がん及び造血器がんである。ここで、固形がんは、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、膵臓がん、胆管がん、肝がん、脾がん、結腸が15 ん、直腸がん、卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などであり、好ましくは、結腸がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、頭頸部がん、胃がん、脾がん、肝がん、卵巣がんであり、さらに好ましくは、結腸が20 ん、非小細胞肺がん、頭頸部がんである。一方、造血器がんとしては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫などである。

また、本明細書で用いる「製剤」という用語は、経口製剤及び非経口製剤を含む。経口製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などであり、25 一方、非経口製剤としては、例えば、溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の製剤、具体的には、注射剤、点滴剤などであり、好ましくは、静脈内注射剤又は静脈内点滴剤であり、さらに好ましくは静脈内点滴剤である。

次に、本明細書で用いる「組み合わせ製剤」という用語は、治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための2個以上の製剤からなるものをいい、そ

れらが、いわゆるキット型の製剤又は医薬組成物になっていてもよい。上述したような、がん治療において用いる2つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤に対して、さらに1個以上の製剤を組み合わせたものも、上記「組み合わせ製剤」に含まれる。

- 5 上述した2個の別個の製剤に対して、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項1と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤1個以上を、さらに組み合わせることもできる。この場合、さらに加えられた1個以上の製剤は、上記2つの別個の製剤と、同時に、別個に、又は順次に投与されてもよい。例えば、3つの製剤からなる組み合わせ製剤としては、上記一般式Iで表される化合物を含む製剤、5-フルオロウ
- 10 ランチンを含む製剤、及びロイコボリンを含む製剤が挙げられる。

15 ここで、上記の組み合わせ製剤において、2個の別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤であってもよく、好ましくは、注射剤又は点滴剤であってもよく、さらに好ましくは、静脈内点滴剤であってもよい。

- 本発明に係る「製剤」においては、通常、本発明の化合物の治療上の有効量を薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含んでいてもよい。この製剤化技術は、当該技術分野の当業者にとって技術常識であると考えられ、よく知られている。好ましくは、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、当業者によく知られている多くの方法で静脈内点滴用又は注射用に製剤化することができる。
- 20

- さらに、本明細書で用いる「投与」という用語は、本発明に係る組み合わせ製剤を用いる場合、非経口投与及び／又は経口投与を意味し、好ましくは、非経口投与である。即ち、組み合わせ製剤を投与する場合、両方とも非経口投与でもよく、一方が非経口投与でもう一方が経口投与でもよく、また、両方とも経口投与でもよい。好ましくは、組み合わせ製剤の両方が非経口投与される。ここで、「非経口投与」は、例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与などであり、好まし
- 25

くは、静脈内投与である。また、3個以上の製剤が組み合わされて投与される場合でも、少なくとも1個の製剤は、非経口投与されてもよく、好ましくは、静脈内投与されてもよく、さらに好ましくは静脈内点滴又は静脈内注射されてもよい。

5      なお、本発明の実施において、式Iで示される化合物は、他の抗がん剤と同時に投与してもよい。また、式Iで示される化合物を投与してから連続して他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与してから式Iで示される化合物を連続して投与してもよい。さらに、式Iで示される化合物を投与し、時間をおいて別々に他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与し、時間を置いて別々に式Iで示される化合物を投与してもよい。かかる投与順序及び投与間  
10   隔は、用いられる式Iで示される化合物を含む製剤、及びそれと併用される抗がん剤を含む製剤、治療すべきがん細胞の種類、患者の状態などに応じて、当業者が適宜選択することができる。

また、本明細書で用いる「同時に」とは、ほぼ同じ時間に治療に使用することをいい、「別々に」とは、異なった時間に別々に治療に使用することをいい、  
15   例えば、1日目に1つの薬剤、2日目にもう1つの薬剤を治療に使用するような場合をいう。「順次に」とは、順番に従って使用することをいい、例えば、最初に1つの薬剤を使用し、次いで、決められた時間後に、他の薬剤を治療に使用するような場合をいう。

本明細書で用いる「抗がん性アルキル化剤」は、抗がん活性を有するアルキル  
20   化剤を意味し、ここで、「アルキル化剤」とは、一般に、有機化合物の水素原子をアルキル基で置換するアルキル化反応において、アルキル基を与えるものをいう。「抗がん性アルキル化剤」は、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾ  
25   ロミド (Temozolomide) (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロイミダゾ[5, 1-d][1, 2, 3, 5]テトラアジン-8-カルボキサミド) などであり、好ましくは、シクロホスファミドなどである。

本明細書で用いる「抗がん性代謝拮抗物質」は、抗がん活性を有する代謝拮抗物質をいい、ここで、「代謝拮抗物質」とは、広義には、生体にとって重要な代

謝物（ビタミン、補酵素、アミノ酸、糖類など）と構造上又は機能上類似しているために、正常な物質代謝を行わなくさせる物質や、電子伝達系を阻害することによって高エネルギー中間体をつくれなくさせる物質を包含する。「抗がん性代謝拮抗物質」は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、

- 5   メルカプトプリン、5-フルオロウラシル（5-FU）、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル（ヘキシルバルバモイル-5-FU）、シタラピン（シトシンアラビノシド）、シタラピンオクフォスファート、エノシタピン（ベヘノイル-アラ-C）、S-1、ゲムシタピン、フルダラビンなどであり、好ましくは、5-FU、S-1、ゲムシタピンなどである。ここで、5-FUは、
- 10   好ましくはロイコボリンと一緒に使用されることが望ましい。

本明細書で用いる「抗がん性抗生物質」は、抗がん活性を有する抗生物質をいい、ここで、「抗生物質」とは、微生物によってつくられ、微生物その他の生物細胞の発育その他の機能を阻害する物質を包含する。「抗がん性抗生物質」は、例えば、アクチノマイシンD（ダクチノマイシン）、アドリアマイシン（アドリア

15   マイシン）、ダウノルピシン（ダウノマイシン）、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクラルピシン（アクラシノマイシンA）、ピラルピシン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルピシンなどであり、好ましくは、ドキソルピシンである。

- 本明細書で用いる「植物由来抗がん剤」は、植物を起源として見いだされた抗
- 20   がん活性を有する化合物であるか、或いは、その化合物を化学修飾を加えた化合物を包含する。「植物由来抗がん剤」は、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサソ、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビンなどであり、好ましくは、エトポシド、ドセタキセル、及びパクリタキセルである。

- 25   本明細書で用いる「抗がん性カンプトテシン誘導体」は、カンプトテシン自身を含み、構造的にカンプトテシンに関連するがん細胞増殖阻害性化合物を意味する。「抗がん性カンプトテシン誘導体」としては、特に限定されないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテシンなどが挙げられ、好ましくは、カンプトテシン、トポテカ

ン、及びイリノテカンである。なお、イリノテカンは、生体内で代謝されてSN-38として抗がん作用を示す。カンプトテシン誘導体は、作用機構および活性はほぼカンプトテシンと同様と考えられる（新田 他、癌と化学療法、14, 850-857（1987）など）。

- 5 本明細書で用いる「抗がん性白金配位化合物」は、抗がん活性を有する白金配位化合物をいい、ここで、「白金配位化合物」は、イオンの形態で白金を提供する白金配位化合物を意味する。好ましい白金化合物としては、シスプラチン；シス-ジアンミンジアコ白金（II）-イオン；クロロ（ジエチレントリアミン）-白金（II）クロリド；ジクロロ（エチレンジアミン）-白金（II）；ジアンミン（1, 1-シクロブタンジカルボキシラト）白金（II）（カルボプラチン）；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアンミン（2-エチルマロナト）-白金（II）；エチレンジアミンマロナト白金（II）；アクア（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）スルファト白金（II）；アクア（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）マロナト白金（II）；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）マロナト白金（II）；
- 10 （4-カルボキシフタラト）白金（II）；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）-（イソシトラト）白金（II）；（1, 2-ジアミノシクロヘキサン）オキサラト白金（II）；オルマプラチン；テトラプラチン；カルボプラチン；ネダプラチン及びオキザリプラチンが挙げられる。好ましい白金化合物としては、シスプラチン、即ち、シス-ジクロロジアンミン白金（II）；カルボプラチン；及びオキザリプラチンが挙げられる。シスプラチンは、商業的に入手可能である。また、本明細書で挙げた他の抗がん性白金配位化合物は、公知であり、商業的に入手可能であり、及び／又は、慣用技術によって当業者が製造することができる。
- 15
- 20

- 「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」とは、抗がん活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤をいい、ここで、「チロシンキナーゼ阻害剤」とは、ATPのγ-リン酸基をタンパク質の特定のチロシンのヒドロキシル基に転移する「チロシンキナーゼ」を阻害する化学物質をいう。「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」としては、イレッサ（Iressa）（ZD-1839；N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-〔3-（4-モルホリニル）プロポキ
- 25

シ] - 4 - キナゾリナミン)、SU5416 (セマキサニブ (Semaxanib); (3Z) - 3 - [(3, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン) などが挙げられる。

「モノクローナル抗体」は、単クローン性抗体ともいわれ、単一クローンの抗体  
5 体産生細胞が産生する抗体をいい、例えば、IMC-C225 (Cetuximab)、RhuMabVEGF (Bevacizumab)、Rituximabなどが挙げられる。

「インターフェロン」とは、抗がん活性を有するインターフェロンをいい、こ  
こで、「インターフェロン」とは、一般に、ウイルス感染に際して、ほとんどす  
べての動物細胞が生産・分泌する分子量約2万の糖タンパク質であり、ウイルス  
10 増殖抑制のみならず、細胞（特に腫瘍細胞）の増殖抑制や、ナチュラルキラー活  
性の増強をはじめ多様な免疫エフェクター作用があり、サイトカインの1種と位  
置づけられる。「インターフェロン」としては、例えば、インターフェロン $\alpha$ 、  
インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロン $\beta$ 、  
15 インターフェロン $\gamma$ -1a、インターフェロン $\gamma$ -n1などが挙げられる。

「生物学的応答調節剤」とは、いわゆるバイオリジカル・レスポンス・モディ  
ファイヤー(biological response modifier; B  
RM)であり、一般に、生体のもつ防御機構や組織細胞の生存、増殖、または分  
化など生物学的反応を調節することによって、腫瘍や感染あるいはその他の疾病  
20 に対して、個体に利する方向にもっていくことを目的とする物質や薬剤の総称を  
いう。「生物学的応答調節剤」としては、例えば、クレスチン、レンチナン、シ  
ゾフィラン、ピシバニール、ウベニメクスなどが挙げられる。

「その他抗がん剤」とは、抗がん活性を有する上記のいずれにも属しない抗が  
ん剤をいう。「その他抗がん剤」としては、ミトキサントロン、L-アスパラギ  
25 ナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチ  
ン、トレチノインなどが挙げられる。

上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生  
物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カン  
プトテシン誘導体」、「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」、「モノクローナル

- 抗体」、「インターフェロン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」は、いずれも公知であり、商業的に入手可能であり、或いは、それ自体公知の方法ないし周知・慣用的な方法によって当業者が製造することができる。また、SU-5416の製造方法は、例えば、米国特許第5,792,783号明細書
- 5 に； イレッサの製造方法は、例えば、米国特許第5,770,599号明細書に； IMC-C225の製造方法は、例えば、国際公開WO96/40210号パンフレットに； RhuMab-VEGFの製造方法は、例えば、国際公開WO94/10202号パンフレットに； オキザリプラチンの製造方法は、例えば、米国特許第5,420,319号明細書、同第5,959,133号明細書
- 10 に； ゲムシタピンの製造方法は、例えば、米国特許第5,434,254号明細書、同第5,223,608号明細書に； カンプトテシンの製造方法は、米国特許第5,162,532号明細書、同第5,247,089号明細書、同第5,191,082号明細書、同第5,200,524号明細書、同第5,243,050号明細書、同第5,321,140号明細書に； イリノテカンの製
- 15 造方法は、例えば、米国特許第4,604,463号明細書に； トポテカンの製造方法は、例えば、米国特許第5,734,056号明細書に； テモゾロミドの製造方法は、例えば、日本特許公報平4-5029号明細書に； Rituximabの製造方法は、日本公表特許公報平2-503143号明細書に、それぞれ記載されている。
- 20 上記の抗がん性アルキル化剤については、例えば、ナイトロジェンマスタードN-オキシドは、ナイトロミン（商品名）として三菱ウェルファーマから； シクロホスファミドは、エンドキサン（商品名）として塩野義製薬から； イホスファサミドは、イフォミド（商品名）として塩野義製薬から； メルファランは、アルケラン（商品名）としてグラクソスミスクラインから； プスルファンは、
- 25 マブリン（商品名）として武田薬品から； ミトブロニトールは、ミエプロール（商品名）として杏林製薬から； カルボコンは、エスキノン（商品名）として三共から； チオテパは、テスパミン（商品名）として住友製薬から； ラニムスチンは、シメリン（商品名）として三菱ウェルファーマから； 及びニムスチンは、ニダラン（商品名）として三共から、それぞれ市販で入手することができ



る。

上記の抗がん性代謝拮抗剤については、例えば、メトトレキサートは、メトトレキサート（商品名）として武田薬品から； 6-メルカプトプリンリボシドは、チオイノシ（商品名）としてアベンティスから； メルカプトプリンは、ロイケリン（商品名）として武田薬品から； 5-フルオロウラシルは、5-FU（商品名）として協和発酵から； テガフルは、フトラフル（商品名）として大鵬薬品から； ドキシフルリジンは、フルツロン（商品名）として日本ロシュから； カルモフルは、ヤマフル（商品名）として山之内製薬から； シタラピンは、シロサイド（商品名）として日本新薬から； シタラピンオクホスファートは、ストラシド（商品名）として日本化薬から； エノシタピンは、サンラピン（商品名）として旭化成から； S-1は、TS-1（商品名）として大鵬薬品から； ゲムシタピンは、米国クベンタス（Qventas）から； 及びフルダラピンは、フルダラ（商品名）として日本シェーリングから、それぞれ市販で入手することができる。

15 上記の抗がん性抗生物質としては、例えば、アクチノマイシンDは、コスメゲン（商品名）として万有製薬から； ドキソルピシンは、アドリアシン（商品名）として協和発酵から； ダウノルピシンは、ダウノマイシン（商品名）として明治製薬から； ネオカルチノスタチンは、ネオカルチノスタチン（商品名）として山之内製薬から； プレオマイシンは、プレオ（商品名）として日本化薬から；  
20 ペプロマイシンは、ペプロ（商品名）として日本化薬から； マイトマイシンCは、マイトマイシン（商品名）として協和発酵から； アクラルピシンは、アクラシノン（商品名）として山之内製薬から； ピラルピシンは、ピノルピン（商品名）として日本化薬から； エピルピシンは、ファルモルピシン（商品名）としてファルマシアから； ジノスタチンスチマラマーは、スマンクス（商品名）  
25 として山之内製薬から； 及びイダルピシンは、イダマイシン（商品名）としてファルマシアから、それぞれ市販で入手することができる。

上記の植物由来抗がん剤としては、例えば、ピンクリスチンは、オンコピン（商品名）として塩野義製薬から； ピンブラスチンは、ピンブラスチン（商品名）として杏林製薬から； ピンデシンは、フィルデシン（商品名）として塩野義製

薬から； エトポシドは、ラステット（商品名）として日本化薬から； ソブソキサンは、ペラゾリン（商品名）として全薬工業から； ドセタキセルは、タキソテール（商品名）としてアベンテイスから； パクリタキセルは、タキソール（商品名）としてプリストルから； 及びビノレルピンは、ナベルピン（商品名）として協和発酵から、それぞれ市販で入手することができる。

5 上記の抗がん性白金配位化合物としては、例えば、シスプラチンは、ランダ（商品名）として日本化薬から； カルボプラチンはパラプラチン（商品名）としてプリストルから； ネダプラチンは、アクプラ（商品名）として塩野義製薬から； オキザリプラチンは、米国デシンス（Desynth S. A.）から、それぞれ市販で入手することができる。

上記の抗がん性カンプトテシン誘導体としては、例えば、イリノテカン、カンプト（商品名）としてヤクルトから； トポテカン、米国クベントス（Qventas）から； カンプトテシンは、米国アルドリッチケミカルなどから、それぞれ市販で入手することができる。

15 上記のインターフェロンとしては、例えば、インターフェロン $\alpha$ は、スミフェロン（商品名）として住友製薬から； インターフェロン $\alpha-2a$ は、カンフェロン-A（商品名）として武田薬品から； インターフェロン $\alpha-2b$ は、イントロンA（商品名）としてシエリングプラウから； インターフェロン $\beta$ は、IFN $\beta$ （商品名）として持田製薬から； インターフェロン $\gamma-1a$ は、イムノマックス $\gamma$ （商品名）として塩野義製薬から； 及びインターフェロン $\gamma-n1$ は、オガンマ（商品名）として大塚製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

25 上記の生物学的応答調節剤としては、例えば、クレスチンは、クレスチン（商品名）として三共から； レンチナンは、レンチナン（商品名）としてアベンテイスから； シゾフィランは、ソニフィラン（商品名）として科研製薬から； ピシバニールは、ピシバニール（商品名）として中外製薬から； 及びウベニメクスは、ベスタチン（商品名）として日本化薬から、それぞれ市販で入手することができる。

上記のその他抗がん剤としては、例えば、ミトキサントロンは、ノバントロン

(商品名)として日本ワイスレダリーから；　　Ｌ－アスパラギナーゼは、ロイナ  
ーゼ（商品名）として協和発酵から；　　プロカルバジン、ナツラン（商品名）  
として日本ロシュから；　　ダカルバジン、ダカルバジン（商品名）として協和  
発酵から；　　ヒドロキシカルバミドは、ハイドレア（商品名）としてプリストル  
5 から；　　ペントスタチンは、コフォリン（商品名）として化学及び血清療法研究  
所から；　　及びトレチノインは、ベサノイド（日本ロシュ）から、それぞれ市販  
で入手することができる。

本発明に係る方法において、好ましい治療単位は、上記式 I で示される化合物  
の投与形態、使用される式 I で示される化合物の種類、使用される式 I で示され  
10 る化合物の剤型；併用される他の抗がん剤の種類、投与形態、剤型など；及び治  
療されるがん細胞、患者の状態などによって変化してもよい。所定の条件におい  
て最適な治療は、慣用の治療決定単位を基にして、及び／又は、本明細書を考慮  
して、当業者が決定することができる。

本発明に係る方法において、式 I で示される化合物の治療単位は、具体的に言  
15 うと、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療す  
べき特定部位、病気の軽重、患者の年齢、医師の診断、がんの種類等によって変  
えることができるが、一応の目安として、例えば、1日当たりの成人1人当りの  
投与量は、経口投与の場合、例えば、1ないし500mgの範囲内とすることが  
できる。また非経口投与、好ましくは静脈内投与、さらに好ましくは点滴静注の  
20 場合、例えば、1日当たり1ないし100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、好ましくは  
10ないし15mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、さらに好ましくは13mg/m<sup>2</sup>（体表  
面積）の範囲内とすることができる。ここで、点滴静注の場合、例えば、1～4  
時間、好ましくは2～3時間、さらに好ましくは2時間連続して投与してもよい。  
なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、例えば、1日1回ないし  
25 5回、好ましくは1日1～2回、さらに好ましくは1日1回である。また、隔日  
投与、隔々日投与などの間けつ投与等の投与方法でも用いることができる。非経  
口投与の場合の治療の休業期間は、例えば、1～6週間、好ましくは、2～4週  
間、さらに好ましくは3～4週間である。

また、式 I で示される化合物と併用される他の抗がん剤の治療単位は、特に限

定されないが、公知文献などにより当業者が必要に応じて決定することができる。  
例えば、以下に示す通りである。

5 5-フルオロウラシル（5-FU）の治療単位は、経口投与の場合、例えば、  
1日200～300mgを1～3回に連日投与し、注射剤の場合は、例えば、1  
日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静注又は点滴静注し、以後、  
5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静注又は点滴静注する（投与量は、適宜  
増減してもよい）。

10 S-1（テガフル・ギメスタット・オスタットカリウム）の治療単位は、例  
えば、初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び  
夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを  
1コースとして投与を繰り返す。体表面積当たりの初回基準量（テガフル相当  
量）は、1.25m<sup>2</sup>未満：40mg/回、1.25m<sup>2</sup>以上～1.5m<sup>2</sup>未満：  
50mg/回、1.5m<sup>2</sup>以上：60mg/回であり、患者の状態により適宜増  
減する。

15 ゲムシタピンの治療単位は、例えば、ゲムシタピンとして1回1g/m<sup>2</sup>を3  
0分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1  
コースとして投与を繰り返す。年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量す  
る。

20 ドキソルピシン（例えば、塩酸ドキソルピシン）の治療単位は、静脈内注射の  
場合、例えば、1日1回10mg（0.2mg/kg）（力価）で4～6日間連  
日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬し、これを1コースとし、2～  
3コース繰り返す。ここで、総投与量は、500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）  
以下が好ましく、その範囲内で適宜増減してもよい。

25 エトポシドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日60～100mg  
/m<sup>2</sup>（体表面積）で5日間連続投与し、3週間休薬する（投与量は、適宜増減  
してもよい）。これを1コースとして繰り返す。一方、経口投与の場合は、例え  
ば、1日175～200mgを5日間連続投与し、3週間休薬する（投与量は、  
適宜増減してもよい）。これを1コースとして繰り返す。

ドセタキセル（ドセタキセル水和物）の治療単位は、例えば、1日1回、ドセ

タキセルとして  $60 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する (投与量は、適宜増減することができる)。

パクリタキセルの治療単位は、例えば、1日1回  $210 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1コースとして、

5 繰り返す。投与量は適宜増減することができる。

シスプラチンの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回  $50 \sim 70 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) で投与し、3週間以上休薬する (投与量は、適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。

10 カルボプラチンの治療単位は、例えば、1日1回  $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$  を30分以上かけて点滴静注し、少なくとも4週間休薬する (投与量は適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。

オキザリプラチンの治療単位は、1日1回  $85 \text{ mg/m}^2$  を静注し、2週間休薬し、これを1コースとして繰り返す。

15 イリノテカン (例えば、塩酸イリノテカン) の治療単位は、例えば、1日1回  $100 \text{ mg/m}^2$ 、1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも1週間休薬する。

トポテカンの治療単位は、例えば、1日1回  $1.5 \text{ mg/m}^2$  を5日間点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。

20 シクロホスファミドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回  $100 \text{ mg}$  連日静注し、患者が耐えられる場合は1日  $200 \text{ mg}$  に増量してもよく、総量で  $3000 \sim 8000 \text{ mg}$  投与するが、適宜増減してもよい。また必要に応じて筋肉内、胸腔内、又は腫瘍内に注射又は注入してもよい。一方、経口投与の場合は、例えば、1日  $100 \sim 200 \text{ mg}$  で投与する。

イレッサの治療単位は、例えば、1日1回  $250 \text{ mg}$  を経口投与する。

25 SU5416の治療単位は、例えば、60分かけて  $145 \text{ mg/m}^2$  を週2回点滴静注し、4週間投与する。これを1コースとして繰り返す。

IMC-C225の治療単位は、例えば、第1日目に  $400 \text{ mg/m}^2$  を点滴静注し、その後  $250 \text{ mg/m}^2$  を毎週点滴静注する。

Rh uM a b V E G F の治療単位は、例えば、  $3 \text{ mg/kg}$  を毎週点滴静注す

る。

5-FUとロイコボリンを組み合わせた場合の治療単位は、例えば、第1日目から第5日目に5-FU  $425\text{ mg/m}^2$ 、ロイコボリン  $200\text{ mg/m}^2$ を点滴静注し、これを4週間間隔で繰り返す。

- 5 本発明に係る組み合わせ製剤中の各製剤は、各種の形態を選択することができ、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口製剤、或いは、例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

- 10 固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な担体（添加物）を使用して製造することもできる。そのような担体（添加物）としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例
- 15 えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類； 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。
- 20

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には、製剤全体の重量を基準として、例えば、式Iで示される化合物0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～60重量%、特に好ましくは5～40重量%の有効成分を含んでいてもよい。

- 25 液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物油由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤（静脈内輸液）等の形態として製造される。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液(筋

肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、静脈内注射用液体(例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液)若しくは電解質溶液(点滴静注及び静脈内注射用)等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

- 5 これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な担体(添加物)を加えたものを用时溶解する形態もととり得る。これらの注射液は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1～10重量%、好ましくは0.1～5重量%の有効成分を含むことができる。

- 10 また、経口投与用の懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

- 本発明に係る組み合わせ製剤中のそれぞれの製剤はまた、常法或いは慣用技術に従っても、当業者が容易に製造することができる。例えば、式Iで示される化合物と併用される他の抗がん剤を含む製剤は、それが経口製剤の場合、例えば、該抗がん剤適量を混合し、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造することができる。一方、該抗がん剤を含む製剤が注射剤の場合は、例えば、該抗がん剤適量を0.9%生理食塩水適量と混合し、この混合物を注射用バイアルに詰めることにより製造することができる。

また、本発明に係る上記式Iで示される化合物と他の抗がん剤を含む合剤の場合にも、常法或いは慣用技術に従って、当業者が容易に製造することができる。

20

## 図面の簡単な説明

第1図は、化合物Aとシスプラチンの相乗的な併用効果を示す図である。第2図は、化合物Aとカルボプラチンの相乗的な併用効果を示す図である。第3図は、化合物Aと5-FU/ロイコボリンの併用効果により有意な腫瘍増殖抑制を示す図である。

25

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

まず、本発明に係る組み合わせ製剤中の、式 I で示される化合物を含む製剤の製剤例を述べる。なお、本発明に係る組み合わせ製剤中の式 I で示される化合物を含む製剤以外の製剤は、市販により入手することができるか、或いは、公知文献等や慣用技術も用いて当業者が容易に製造することができる。

## 5 製剤例 1

式 I A で示される化合物（化合物 A）を含む注射用製剤の調製 1：

注射用蒸留水 55 L を 60～65℃ に加温し、日本薬局方グルコース 6 kg を加え、攪拌して溶解する。加温した注射用蒸留水を適量加えて 60 L とし、これに化合物 A 18 g を加え、攪拌して 2 時間以内に溶解する。ここで、冷却した注射用蒸留水 58 L を加え、攪拌して混合する。室温まで冷却した後、注射用蒸留水を加えて 120 L とする。得られた溶液を 0.22 ミクロンフィルターを介して除菌濾過した後、1 バックあたり 255～265 mL となるように滅菌済みのプラスチックバッグに充填し、密封する。

## 製剤例 2

式 I A で示される化合物（化合物 A）を含む経口製剤の調製：

高速攪拌造粒機にて、乳糖 4500 g、結晶セルロース 3950 g、ヒドロキシプロピルセルロース 200 g、クロスカルメロースナトリウム 300 g、化合物 A 1000 g を攪拌して混合する。精製水 2000 g を添加し、攪拌して造粒する。流動層乾燥機にて乾燥した後、コーミルにて整粒する。得られた顆粒とステアリン酸マグネシウム 50 g を V 型混合機にて混合し、滑沢化する。打錠機にて圧縮成形し、200 mg の錠剤とする。

## 実施例 1

### 細胞を用いた薬剤併用効果

## 25 a) 試薬

牛胎児血清（FCS）はモルゲート社から、DMEM 培地は旭テクノグラス社から入手した。化合物 A（上記式 I A で示される化合物）は、大久保らの方法（M. Ohkubo et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9, 3307-3312 (1999)）により合成した。シスプラチ



ン (CDDP、ランダ注) は日本化薬より、カンプトテシン (CPT) はシグマ社より、アドリアマイシン (ADM、アドリアシン) は協和発酵より、ビンクリスチン (VCR、オンコピン) は塩野義より、カルボプラチン (CBDCA) はシグマ社より、各々入手した。

5      b) 細胞

HCT116ヒト大腸がん細胞、SCC-25ヒト舌がん細胞、A427ヒト非小細胞肺がん細胞、J82ヒト膀胱がん細胞は、アメリカン タイプ カルチャ コレクション (American Type Culture Collection; ATCC) より入手した。

10      c) 効果判定法

細胞を10% FCS添加DMEM培地に懸濁し、1穴あたり1000個/50マイクロリットルの細胞懸濁液を96穴プラスチックプレートに分注した。37℃、5% CO<sub>2</sub>-95% 空気中で1晩培養した。各薬剤をジメチルスルホキシドあるいは適当な溶媒にて段階希釈し、単剤あるいは2剤をあらかじめ48時間を置いておいたプレートに50マイクロリットルずつ分注した。さらに37℃、5% CO<sub>2</sub>-95% 空気中で培養する。培養後細胞の増殖はWST-8法 (H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)) により測定した。ここで、WST-8法とは、各穴に10マイクロリットルのWST-8試薬溶液を加え、1~6時間37℃で培養を続けてから、プレートを攪拌後、生成されたフォルマザンの量を比色法にて測定し、薬剤の阻害率を求める方法である。

2つの薬剤の相互作用はイソボログラム (Isobologram) 法 (G. G. Steel and M. Peckham, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5, 85-91 (1979)) を用い、併用効果の判定を行った。ここで、イソボログラム法に従って、まず、各々の薬剤の50%増殖阻止濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、細胞生残率および相対濃度 (IC<sub>50</sub>を1.0とした場合の薬剤濃度) を用い、グラフを作製した。次に、各々の薬剤から得られたグラフを用い、併用した薬剤が作用機作の異なる組み合わせの場合 (モード1) と、同様の作用機作を持つ場合 (モード2) を仮定し、2本のラ

インを作製した（図1参照）。この2本のラインに挟まれた区域に実際に2薬剤を併用した場合の細胞増殖阻害率を示した点が存在する場合は相加作用、2本のラインで囲まれた区域より下の場合は相乗作用、上の場合は拮抗作用と判定した。第1図は、化合物Aとシスプラチンの相乗的な併用効果を示し、第2図は、化合物Aとカルボプラチンの相乗的な併用効果を示す。以下に、効果判定について記述する。

表1

化合物Aと他の抗ガン剤との併用効果

細胞種	CDDP	CPT	ADM	CBDCA
HCT116	S	S	—	S
SCC-25	S	S	—	—
A427	S	S	—	—
J82	S	S	S	—

S：相乗作用、CDDP：シスプラチン、CPT：カンプトテシン、ADM：アドリアマイシン（ドキソルピシン）、CBDCA：カルボプラチン

表1から明らかなように、化合物Aは、シスプラチン、カンプトテシン、アドリアマイシン、又はカルボプラチンとの併用により、相乗的抗がん作用を示す。

## 実施例2

### 15 動物を用いた薬剤併用効果（1）

#### a) マウスおよびがん細胞

4ないし5週令の雌CDF1マウスは日本チャールスリバー社より入手した。

P388マウス白血病細胞は国立がんセンターより入手した。

#### b) 試薬

20 化合物A、シスプラチン、エトポシド、及びアドリアマイシン（ドキソルピシン）については実施例1と同様である。

#### c) 効果判定法

P388マウス白血病細胞をマウス1匹あたり100万個を腹腔内に移植した（Day 0）。翌日（Day 1）に単剤あるいは2剤を腹腔内投与した。薬

25 剤非処置対照群および薬剤処置群ともに延命日数を観察した。実験終了時（D a

y 30) に生残し、腹水貯留の認められなかったマウスは、完全治癒とし、生存日数を60日として計算した。延命率 (ILS%, Increased Life Span) は以下の式により求めた。

$$ILS\% = \left( \frac{\text{(薬剤処置群の延命日数)}}{\text{(薬剤非対照群の延命日数)}} - 1 \right)$$

$$\times 100$$

併用効果 (CI, Combination Index) は各々単剤の延命率および併用処置での延命率から、内田らの方法 (内田 他、癌と化学療法、25, 75-78 (1998)) により以下の式で求めた。

$$CI = \frac{\text{併用処置の ILS\%}}{\text{(J-107088 単剤での ILS\% + 他剤単剤での ILS\%)}}$$

CI により以下のように2剤の併用効果を判定した。

CI > 1 : 相乗効果、CI = 1 : 相加効果、CI < 1 : 拮抗作用

表 2

化合物Aと他の1剤の併用効果

第1薬剤	投与量 (mg/kg)	第2薬剤	投与量 (mg/kg)	延命日数 (平均± 標準偏差)	延命率 (ILS%)	CI
コントロール	-	-	-	11.5±1.0	0	-
化合物A	75	-	-	18.0±1.2	57	-
-	-	CDDP	1.67	25.4±19.6	121	-
-	-	ADM	1.5	19.0±1.9	65	-
-	-	VP-16	7.5	17.4±4.1	51	-
化合物A	75	CDDP	1.67	39.6±18.6	244	1.38
化合物A	75	ADM	1.5	35.6±22.3	210	1.72
化合物A	75	VP-16	7.5	52.8±16.1	359	3.33

CDDP: シスプラチン、ADM: アドリアマイシン (ドキソルビシン)、VP-16: エトポシド

表 2 から明らかなように、化合物Aは、シスプラチン、アドリアマイシン、又はエトポシドとの併用により、相乗的抗がん作用を示す。

### 実施例 3

#### 動物を用いた薬剤併用効果 (2)

##### a) マウスおよびがん細胞

5 週令の雌ヌードマウスは日本チャールスリバー社より入手した。ヒト大腸がん HCT 116 細胞はアメリカン タイプ カルチャ コレクションより入手した。

##### b) 試薬

化合物 A は実施例 1 と同様、大久保らの方法により合成した。5-フルオロウラシアル (5-FU) は協和発酵より、ロイコボリン (商品名: アイソボリン注) は、武田薬品工業より入手した。

##### c) 効果判定法

ヌードマウス皮下で継続維持している HCT 116 細胞を 3 mm 角に細切し、実験に供与するヌードマウス皮下に 1 片ずつ移植した。皮下の腫瘍体積が  $0.0 \text{ cm}^3 \sim 0.36 \text{ cm}^3$  に達したとき、マウスを無作為に表 3 のように、4 群に分けた (Day 0)。

表 3 実施例 3 における群分け

群番号	処置
1	対照群 (0.5% グルコース溶液および生理食塩水のみ投与)
2	化合物 A 0.3 mg/kg 投与群
3	5-FU 10 mg/kg + ロイコボリン 83.3 mg/kg 投与群
4	化合物 A 0.3 mg/kg + 5-FU 10 mg/kg + ロイコボリン 83.3 mg/kg 投与群

化合物 A は、Day 0 および 7 に 0.3 mg/kg、尾静脈内投与を行った。ロイコボリンは Day 2、4、9 および 11 に 83.3 mg/kg 尾静脈内投与を行った。ロイコボリン投与 1 時間後に 5-FU を 10 mg/kg 尾静脈内投与した。

腫瘍体積は腫瘍の長径および短径から以下の式で求めた。

$$\text{腫瘍体積 (cm}^3\text{)} = (\text{長径 (cm)} \times (\text{短径 (cm)})^2 / 2)$$

腫瘍体積を経時的に計測し、投与開始時の腫瘍体積との比をとる。この値を、

- 5 化合物A単独投与群および5-FU+ロイコボリン投与群と化合物A+5-FU+ロイコボリン投与群と有意差検定(Mann-WhitneyのU検定)を行った。化合物A+5-FU+ロイコボリン投与群が、化合物A単独投与群および5-FU+ロイコボリン投与群と比べ、有意差( $P < 0.05$ )があると判断され、これらの薬剤には併用効果があると判定された(表4参照)。第3図は、化合物Aと5-FU/ロイコボリンの併用効果により有意な腫瘍増殖抑制を示すものである。

表4 投与開始14日目における腫瘍体積および併用療法による増殖阻害効果

群番号	平均腫瘍体積 (cm <sup>3</sup> )	標準誤差 (cm <sup>3</sup> )	増殖阻害率
1	4.52	0.41	
2	4.27	0.14	6
3	4.44	0.47	2
4	3.17	0.12	30

#### 15 実施例4

##### 薬剤併用による毒性低減効果

##### a) マウス及びがん細胞

4ないし5週令の雌CDF1マウス及びP388マウス白血病細胞については、実施例2と同様である。

##### 20 b) 試薬

化合物A及びアドリアマイシン(ドキソルビシン)については、実施例1と同様である。

##### c) 効果判定法

- 25 P388マウス白血病細胞をマウス1匹あたり100万個を腹腔内に移植した(Day 0)。翌日(Day 1)に単剤あるいは2剤を腹腔内投与した。薬

剤非処置対照群および薬剤処置群ともに延命日数を観察した。実験終了時（Day 30）に生残し、腹水貯留の認められなかったマウスを、完全治癒とし、生存日数を60日として計算した。延命率（ILS%, Increased Life Span）は実施例2と同様に求めた。

- 5 また、化合物A単独、ADM単独、或いは化合物A及びADM併用において同程度のILS%を示す投与量を求めた。この投与量をマウス腹腔内に1日1回、5日間連続投与した後、動物の生死を観察し、毒性の低減効果を判定した。また、毒性の指標として、投与前の体重と投与終了翌日の体重の変化も記録した。

10 表5

化合物AとADMとの併用効果

第1薬剤	投与量 (mg/kg)	第2薬剤	投与量 (mg/kg)	延命率 (ILS%)
コントロール	-	-	-	0
化合物A	25	-	-	79
-	-	ADM	-	92
化合物A	5	ADM	0.3	83

ADM: アドリアマイシン（ドキソルビシン）

表6

化合物AとADMとの併用による毒性低減効果

第1薬剤	投与量 (mg/kg)	第2薬剤	投与量 (mg/kg)	死亡動物数 /1群動物数	体重変化 (g)
コントロール	-	-	-	0/4	+0.8
化合物A	25	-	-	4/4	-
-	-	ADM	1.5	0/4	+0.1
化合物A	5	ADM	0.3	0/4	+0.3

15

ADM: アドリアマイシン（ドキソルビシン）

表5及び6から明らかなように、化合物Aをアドリアマイシンと併用することにより、個々の薬剤量を大きく減少することができ、副作用の軽減効果が示され

た。

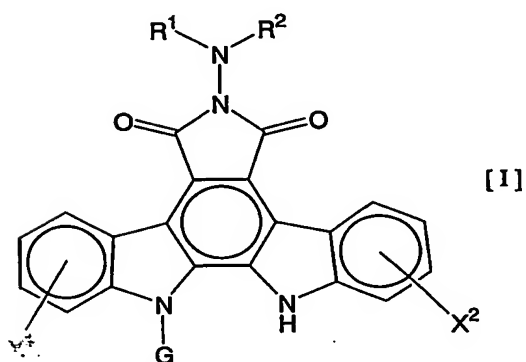
## 産業上の利用可能性

- 式 I で示される化合物（特に、化合物 A）と他の抗がん剤（例えば、シスプラチン、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、カルボプラチン、5-FU/ロイコボリンなど）は、インビトロ又はインビボで相乗的抗がん活性を示した。また、これらの薬剤を併用投与することにより、個々の薬剤量を大きく減少することができた（例えば、化合物 A とアドリアマイシン（ドキソルビシン）の併用など）。従って、式 I で示される化合物（特に、化合物 A）と他の薬剤との使用の幅が広がることを期待される。即ち、式 I で示される化合物（特に、上記化合物 A）が他の薬剤と相乗作用を示す場合には、式 I で示される化合物（特に、上記化合物 A）の投与量が、単独で投与される場合よりも少なく済み、これにより、副作用の軽減がはかれるという副次的なメリットも示された。

## 請 求 の 範 囲

1. がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ  
5 製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I：



- 10  $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、若しくは複素環基(ここで、  
該低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、該アリール基、  
該アラルキル基、及び該複素環基は、カルボキシ基、カルバモイル基、スルホ  
15 基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミ  
ノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される同一若しくは異  
なる置換基を1ないし5個有していてもよい)、

- 又は、式： $-Y-R^3$ の基 {ここで、Yは、カルボニル基、チオカルボニル基又は  
スルホニル基を示し、そして、 $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロア  
ルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、アラルキル基、低級ア  
20 ルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基、又  
は複素環基 (ここで、該低級アルキル基、該シクロアルキル基、該シクロアルキ  
ル低級アルキル基、該アリール基、該アラルキル基及び該複素環基は、ハロゲン  
原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバ



モイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよく、そして、該アミノ基及び該カルバモイル基は、さらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から  
5 選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよい)、

又は、式： $-(CH_2)_m-R^4$ の基{ここで、 $R^4$ は、ピリジル基、フリル基又はチエニル基(ここで、該ピリジル基、該フリル基、及び該チエニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級  
10 アルケニル基からなる群から選択される置換基を1個若しくは2個有していてもよい)であり、 $m$ は1~3の整数を表す}であるか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、一緒になって、低級アルキリデン基(ここで、該低級アルキリデン基は、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基からなる群から選択される置換基を1ないし4個有していてもよい)を示すか、  
15 同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよい)を示すか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環基(ここで、該複素環基は、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基を、その環上に有していてもよい)を形成し；

20  $G$ は、五炭糖基又は六炭糖基を示し；そして、

$X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルキル基を示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許  
25 容し得る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤

からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤（ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロ  
5 ニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、又はテモゾロミドであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタピン、S-1、  
10 ゲムシタピン、又はフルダラビンであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、又はイダルビシンであり、

15 植物由来抗がん剤は、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサニ、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルビンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はオキザリプラチンであり、

20 抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、イレッサ又はSU5416であり、

モノクローナル抗体は、IMC-C225、RhuMa b VEGF又はRituximabであり、

25 インターフェロンは、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma$ -1a、又はインターフェロン $\gamma$ -n1であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシパニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、又はトレチノインである。) :

からなる組み合わせ製剤。

- 5 2. がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤 :

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、請求項1記載の一般式Iで表される化合物(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。)少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を

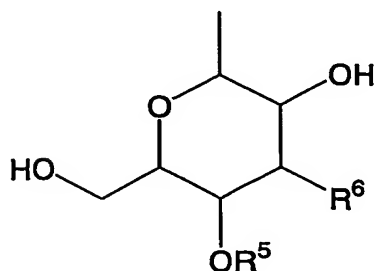
- 10 含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

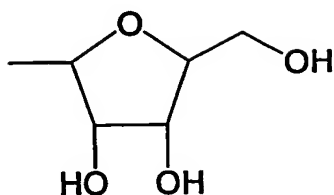
5-フルオロウラシル; S-1; ゲムシタピン; ドキソルビシン、エトポシド; ドセタキセル、パクリタキセル; シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン; イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン; イレッサ、

- 15 及びIMC-C225、及びRhuma b VEGFからなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤(ここで、当該製剤が、5-フルオロウラシルを含むときは、さらにロイコボリンを含んでもよく、又は、別個のロイコボリン製剤と組み合わせられてもよい。): からなる組み合わせ製剤。

- 20 3. Gが、式:

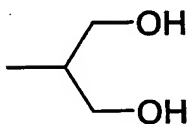


又は



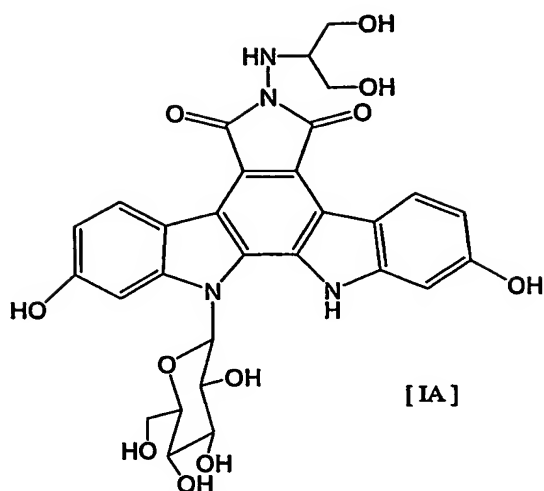
の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、そして、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項2記載の製剤。

4.  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の1位又は2位及び10位又は11位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項3記載の製剤。
5.  $G$ が、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の2位及び10位に結合したヒドロキシ基である、請求項4記載の製剤。
- 10 6.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、次式：



の基である、請求項5記載の製剤。

7.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。
- 15 8.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。
9.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。
- 20 10. 請求項1記載の式Iで示される化合物が、式IA:



で示される化合物である、請求項 1 又は 2 記載の製剤。

1 1. 請求項 1 記載の 2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤である、請求項 10 記載の製剤。

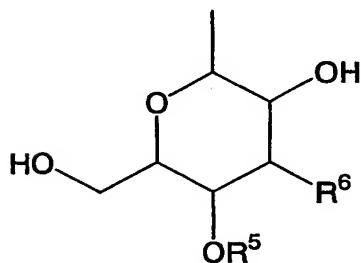
5 1 2. 請求項 1 記載の 2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、注射剤又は点滴剤である、請求項 1 1 記載の製剤。

1 3. 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤 1 個以上を、さらに組み合わせた、請求項 1 2 記載の製剤。

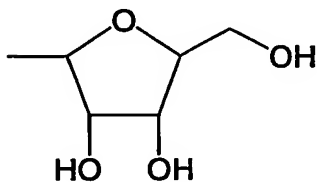
1 4. 治療上有効量の請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$  は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法。

15. 治療上有効量の請求項1記載の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、5-フルオロウラシル； S-1；ゲムシタピン；ドキシソルピシン、エトポシド；ドセタキセル、パクリタキセル；シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン；イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン；イレッサ、SU5416；IMC-C225、及びRhuma b VEGFからなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与すること
- 10 特徴とするがん治療方法（ここで、請求項1記載の式Iで示される化合物に、5-フルオロウラシルが組み合わされるときは、ロイコボリンがさらに組み合わされて使用されてもよい。）。

16.  $G$ が、式:



又は



15

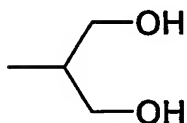
の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項15記載の方法。

17.  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロカルバゾール環の1位又は2位及び10位又は11位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、
- 20 ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項16記載の方法。

18.  $G$ が、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロカルバゾール環の2位及び10位に結合したヒドロキシ基で

ある、請求項 17 記載の方法。

19.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、次式：



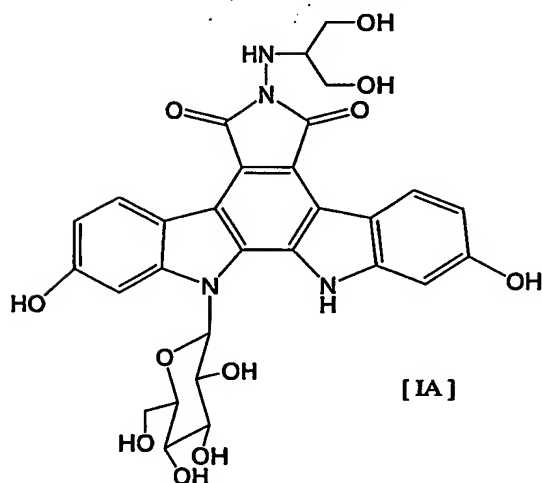
の基である、請求項 18 記載の方法。

5 20.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

21.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

10 22.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

23. 請求項 1 記載の式 I で示される化合物が、式 IA:



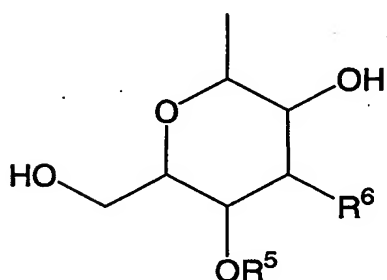
15 で示される化合物である、請求項 14 又は 15 記載の方法。

24. がん治療用製剤を調製するための、請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$ は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、  
20 抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキ

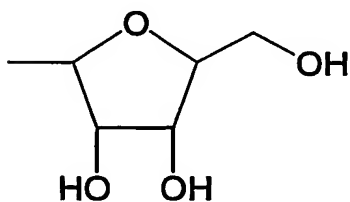
ナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

- 5 25. がん治療用製剤を調製するための、請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに 5-フルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルピシン、エトポシド； ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン；
- 10 チン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRhuma b VEGF からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

26.  $G$ が、式：



15 又は



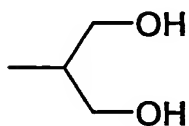
の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項 25 記載の使用。

27.  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロカルバゾール環の 1 位又は 2 位
- 20 及び 10 位又は 11 位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項 26 記載の使用。



28. Gが、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、インドピロロカルバゾール環の2位及び10位に結合したヒドロキシ基である、請求項27記載の使用。

29.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、次式：



5

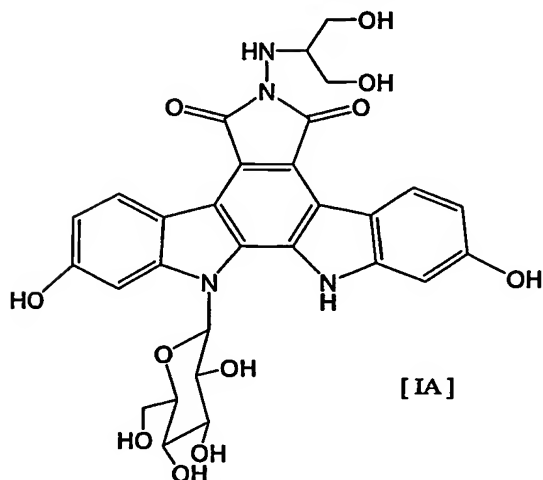
の基である、請求項28記載の使用。

30.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項28記載の使用。

10 31.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す）である、請求項28記載の使用。

32.  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項28記載の使用。

15 33. 請求項1記載の式Iで示される化合物が、式IA:



で示される化合物である、請求項24又は25記載の使用。

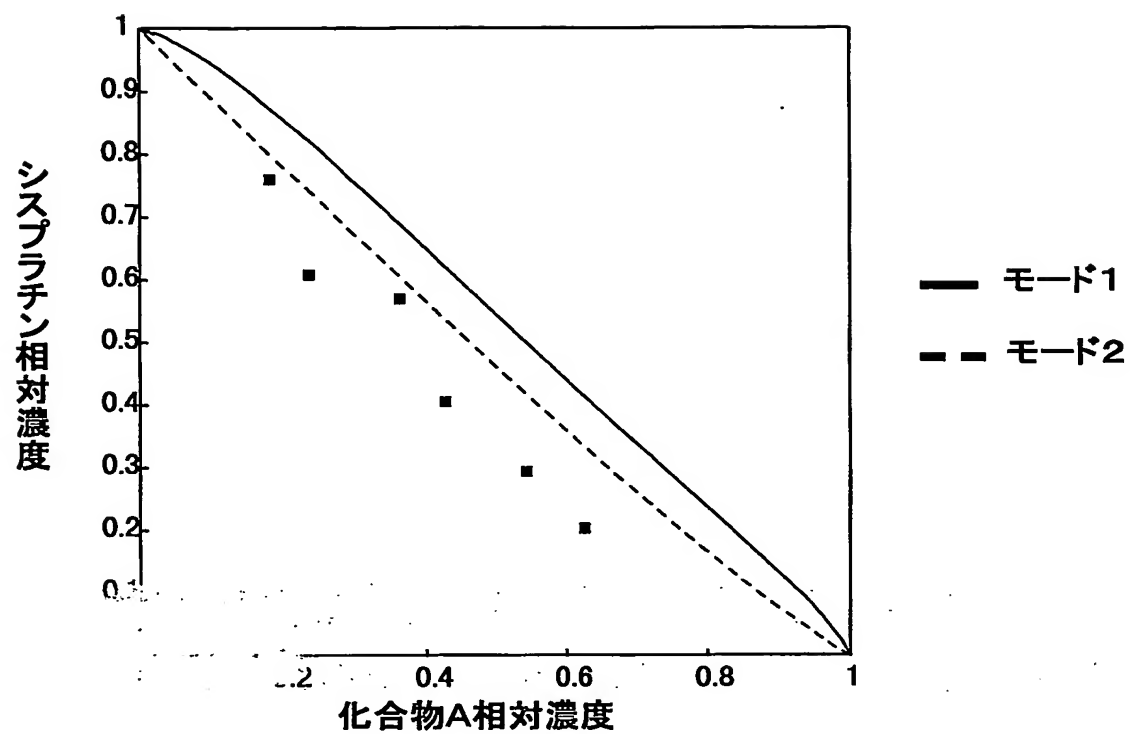
34. 薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同じ  
20 である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性

アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

35. 薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同じである。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに5-フルオロウラシル； S-1； 塩酸ゲムシタビン； 塩酸ドキソルピシン、エトポシド； ドセタキセル水和物、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザロプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRhuma b VEGFからなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含むことを特徴とする医薬組成物（この医薬組成物に上記の式 I で示される化合物、及び5-フルオロウラシルが含まれるときは、ロイコボリンがさらに含まれてもよい。）。

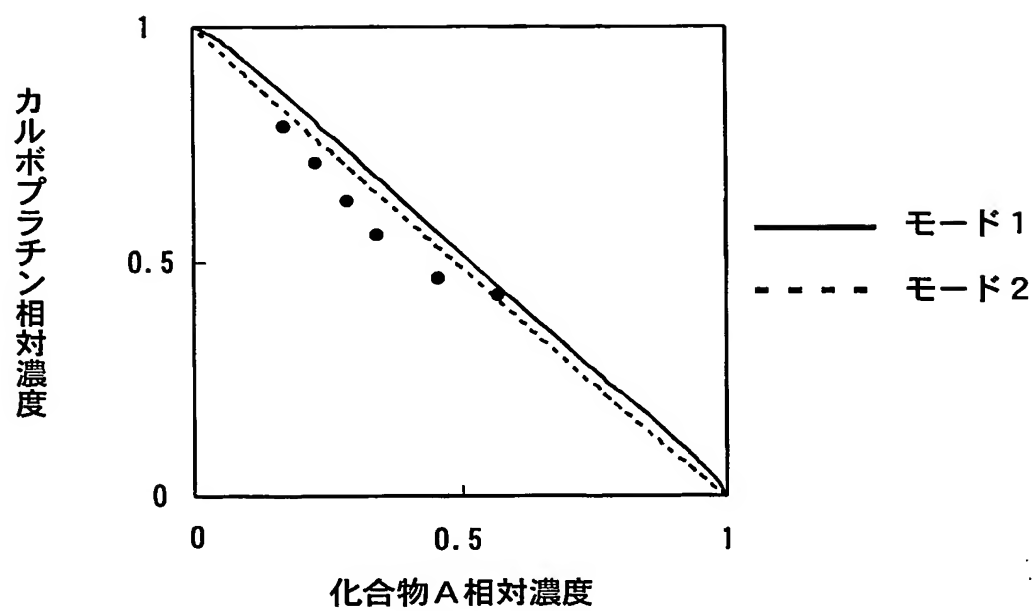
1 / 3

第1図



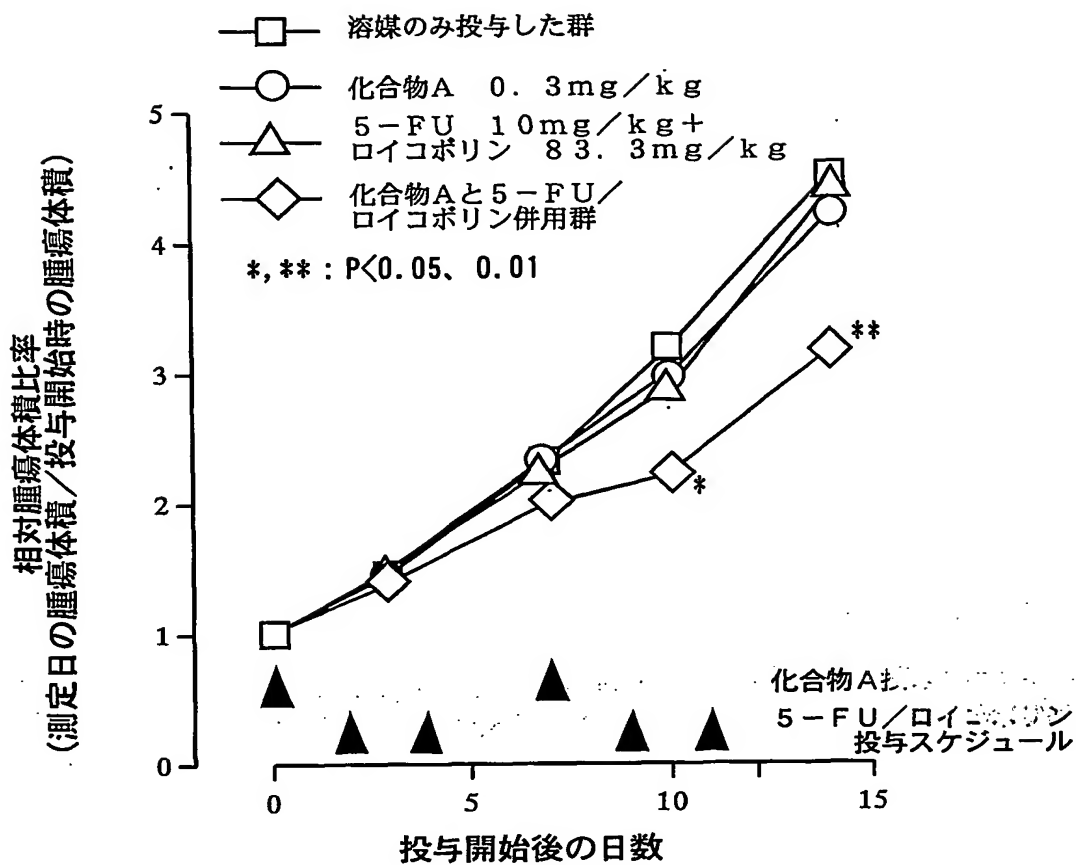
2 / 3

第2図



3 / 3

第3図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/10186

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Cancer Research, (1996), 56(4), p.789-93	1-13, 24-35
X	WO 01/87307 A2 (Celgene Corp.), 22 November, 2001 (22.11.01), (Family: none)	1-13, 24-35
X	EP 545195 A1 (Banyu Pharm.), 09 June, 1993 (09.06.93), & CA 2083534 A & JP 6-128283 A & NO 9204593 A & HU 65699 A & ZA 9209263 A & US 5589365 A	1-13, 24-35

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 2002 (25.11.02)

Date of mailing of the international search report  
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claims 14 to 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Cancer Research, (1996), 56 (4), p. 789-93	1-13, 24-35
W	WO 01/87307 A2 (CELGENE CORP.) 2001. 11. 22 (ファミリーなし)	1-13, 24-35
E	EP 545195 A1 (BANYU PHARM. CO., LTD.) 1993. 06. 09 & CA 2083534 A & IL 103844 A & JP 6-128283 A & AU 9229637 A & NO 9204593 A & WO 93/11145 A1 & HU 65699 A & CN 1073948 A & ZA 9209263 A & CN 1075482 A & US 5589365 A	1-13, 24-35

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14-23 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲14-23に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**